

# Immunologia czerniaka

Marek Jakóbsiak

Zakład Immunologii Centrum Biostruktury Akademii Medycznej w Warszawie

*Streszczenie referatu wygłoszonego na konferencji: Diagnostyka i leczenie czerniaka (Wierzba k. Rucianego Nidy, 27–29.11.2003 r.)*

Czerniak uważany jest za jeden z najbardziej immunogennych nowotworów, tzn. zdolnych do indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej. Pośrednio wskazuje na to częstsze niż w innych nowotworach występowanie spontanicznych remisji i obecność u części pacjentów reaktywności immunologicznej przeciw komórkom czerniaka. Relatywnie duża immunogenność czerniaka stwarza nadzieje na opracowanie skutecznych metod immunoterapii tego nowotworu. Wśród antygenów nowotworowych związanych z komórkami czerniaka można wyróżnić kilka grup:

a) antygeny powszechnie występujące – obecne na komórkach czerniaka i różnych komórkach prawidłowych,

b) antygeny różnicowania – obecne na komórkach czerniaka, melanocytach i ich prekursorach,

c) antygeny wspólne, zwane antygenami nowotwór/jądro – występujące na komórkach nowotworowych, spermatocytach i spermatogoniach,

d) antygeny swoiste – obecne tylko na komórkach nowotworowych. Z często immunologicznego punktu widzenia najlepiej do celów immunoterapii nowotworów nadawałyby się antygeny swoiste, gdyż odpowiedź immunologiczna przeciw nim powinna kierować się tylko wyłącznie przeciw komórkom nowotworowym, oszczędzając komórki prawidłowe. Niestety, antygeny swoiste występują tylko w niewielkim odsetku czerniaków i są na ogół mało immunogenne. Należą do nich białka, takie jak np. zależna od cyklin kinaza 4 (CDK4) czy  $\beta$ -katenina – zmienione w wyniku mutacji zachodzących w procesie onkogenezy. W immunoterapii czerniaka większe zainteresowanie, ze względu na immunogenność i częstość występowania, budzą antygeny wspólne, np. NY-ESO-1 lub z grupy MAGE i antygeny różnicowania, np. Melan-A/MART-1,

gp100, tyrozynaza. Żeby antygeny związane z nowotworem mogły pobudzić odpowiedź immunologiczną, komórki nowotworowe powinny mieć zarówno cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej (MHC), jak i cząsteczki kostymulujące. Limfocyty T pomocnicze ulegają bowiem pobudzeniu i inicjują odpowiedź komórkową, np. powstanie cytotoksycznych limfocytów T i odpowiedź humoralną, czyli produkcję przeciwciał przeciwnowotworowych tylko wtedy, jeżeli antygeny nowotworowe są im zaprezentowane w połączeniu z cząsteczkami MHC, a komórki prezentujące posiadają również cząsteczki kostymulujące, np. CD80/CD86. Niestety, większość komórek nowotworowych ma obniżoną lub zniesioną ekspresję cząsteczek MHC i nie ma cząsteczek kostymulujących. Tym samym są mało efektywne w indukowaniu odpowiedzi przeciwnowotworowej, a w dodatku poprzez różne mechanizmy interferują z jej rozwojem. Istnieje wiele sposobów, żeby temu zaradzić. Antygeny nowotworowe można podać wraz z różnymi związkami pobudzającymi reaktywność immunologiczną, albo można je wprowadzić do komórek dendrytycznych, które mają zarówno cząsteczki MHC i cząsteczki kostymulujące i są w stanie skutecznie pobudzić limfocyty T. Do związków, które podaje się wraz z antygenem lub komórkami nowotworowymi celem zwiększenia odpowiedzi immunologicznej należą zarówno niektóre cytokiny, np. GM-CSF, interleukina-2 i interleukina-12, jak również produkty pochodzenia bakteryjnego, np. oligonukleotydy zawierające niemetylowane sekwencje CpG. Immunogenność komórek nowotworowych można również zwiększyć, podając je łącznie z antygenem lub komórkami nowotworowymi celem zwiększenia odpowiedzi immunologicznej, albo można je wprowadzić do komórek dendrytycznych, które mają zarówno cząsteczki MHC i cząsteczki kostymulujące i są w stanie skutecznie pobudzić limfocyty T. Do związków, które podaje się wraz z antygenem lub komórkami nowotworowymi celem zwiększenia odpowiedzi immunologicznej należą zarówno niektóre cytokiny, np. GM-CSF, interleukina-2 i interleukina-12, jak również produkty pochodzenia bakteryjnego, np. oligonukleotydy zawierające niemetylowane sekwencje CpG. Immunogenność komórek nowotworowych można również zwiększyć, podając je łącznie z antygenem lub komórkami nowotworowymi celem zwiększenia odpowiedzi immunologicznej, albo można je wprowadzić do komórek dendrytycznych, które mają zarówno cząsteczki MHC i cząsteczki kostymulujące i są w stanie skutecznie pobudzić limfocyty T.

Żeby antygeny związane z nowotworem mogły pobudzić odpowiedź immunologiczną, komórki nowotworowe powinny mieć zarówno cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej (MHC), jak i cząsteczki kostymulujące. Limfocyty T pomocnicze ulegają bowiem pobudzeniu i inicjują odpowiedź komórkową, np. powstanie cytotoksycznych limfocytów T i odpowiedź humoralną, czyli produkcję przeciwciał przeciwnowotworowych tylko wtedy, jeżeli antygeny nowotworowe są im zaprezentowane w połączeniu z cząsteczkami MHC, a komórki prezentujące posiadają również cząsteczki kostymulujące, np. CD80/CD86. Niestety, większość komórek nowotworowych ma obniżoną lub zniesioną ekspresję cząsteczek MHC i nie ma cząsteczek kostymulujących. Tym samym są mało efektywne w indukowaniu odpowiedzi przeciwnowotworowej, a w dodatku poprzez różne mechanizmy interferują z jej rozwojem. Istnieje wiele sposobów, żeby temu zaradzić. Antygeny nowotworowe można podać wraz z różnymi związkami pobudzającymi reaktywność immunologiczną, albo można je wprowadzić do komórek dendrytycznych, które mają zarówno cząsteczki MHC i cząsteczki kostymulujące i są w stanie skutecznie pobudzić limfocyty T. Do związków, które podaje się wraz z antygenem lub komórkami nowotworowymi celem zwiększenia odpowiedzi immunologicznej należą zarówno niektóre cytokiny, np. GM-CSF, interleukina-2 i interleukina-12, jak również produkty pochodzenia bakteryjnego, np. oligonukleotydy zawierające niemetylowane sekwencje CpG. Immunogenność komórek nowotworowych można również zwiększyć, podając je łącznie z antygenem lub komórkami nowotworowymi celem zwiększenia odpowiedzi immunologicznej, albo można je wprowadzić do komórek dendrytycznych, które mają zarówno cząsteczki MHC i cząsteczki kostymulujące i są w stanie skutecznie pobudzić limfocyty T.

ki hamujące kostymulację, np. CTLA-4, a nawet wprowadzać drobne zmiany dotyczące sekwencji aminokwasów w antygenach nowotworowych, zwiększając ich dopasowanie do prezentujących je cząsteczek MHC. Odpowiedź przeciw czerniakowi mogą również indukować przeciwciała antyidiotypowe imitujące konkretne antygeny nowotworowe. Próbując indukować odpowiedź immunologiczną przeciw antygenom nowotworowym, występującym również na komórkach prawidłowych należy liczyć się z dwoma podstawowymi problemami. Jednym z nich jest trudność w wywołaniu odpowiedzi na własne (autologiczne) antygeny, zważywszy że przed zjawiskami autoimmunizacyjnymi układ odpornościowy zabezpiecza się za pomocą różnych mechanizmów. Należą do nich: eliminacja lub indukcja anergii limfocytów autoreaktywnych oraz aktywność regulatorowych/supresorowych limfocytów T. Może właśnie dlatego tak trudno jest indukować skuteczną odpowiedź przeciw większości komórek nowotworowych. Jeżeli jednak osiągniemy ten cel, musimy się liczyć z kolejnym problemem, jakim jest równoległy z rozwojem odpowiedzi przeciwnowotworowej rozwój autoagresji i niszczenie komórek prawidłowych, na których również te antygeny występują. Na szczęście w przypadku czerniaka, przynajmniej w odniesieniu do antygenów różnicowania, konsekwencje rozwoju autoagresji wydają się mało groźne. Niszczenie melanocytów i rozwijająca się depigmentacja wydają się małą ceną, jaką pacjent z czerniakiem gotów jest zapłacić za powodzenie terapii przeciwnowotworowej. Depigmentację obserwuje się rzeczywiście i koreluje ona na ogół z lepszym rokowaniem w trakcie leczenia.